

(19)



KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

KOREAN PATENT ABSTRACTS

(11)Publication number: 1020040017380 A
(43)Date of publication of application: 27.02.2004

(21)Application number: 1020020049422
(22)Date of filing: 21.08.2002

(71)Applicant: CJ CORP.
(72)Inventor: CHAE, MYEONG YUN
CHO, SEONG HWAN
JIN, HAE TAK
JUNG, SEONG HAK
JUNG, YUN TAEK
KANG, HYEON SEOK
KIM, YEONG HUN
KIM, YUN CHEOL
LEE, GWANG HYEOK
LEE, HYEOK GU
LEE, SEONG HAK
LIM, DONG GWON
PARK, CHUNG SIL
PARK, GYEONG MI
SEO, HYE RAN
YOEN, GYU JEONG
YOON, YONG SIK

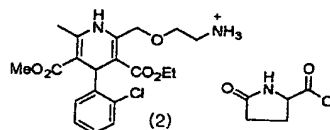
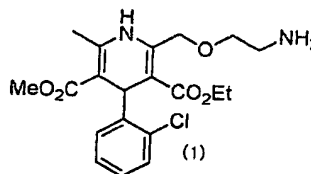
(51)Int. Cl

C07D 211 /90

(54) ORGANIC SALT OF AMLODIPINE

(57) Abstract:

PURPOSE: An organic salt of amlodipine is provided which has improved physicochemical properties. It is particularly excellent in photostability and solubility. Therefore, it is easily absorbed into the body of a patient and stored for a long time. CONSTITUTION: An pyroglutamic acid salt of amlodipine is represented by the formula(2), wherein the pyroglutamic acid is (S)-(-)-pyroglutamic acid or (R)-(+)-pyroglutamic acid; the pyroglutamic acid salt of amlodipine has crystal form and photostability; the amlodipine is (2-ethyl-5-methyl-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridinedicarboxylic acid 3-ethyl-5-methyl ester) represented by the formula(1). A method for preparing the organic salt of amlodipine of the formula(2) comprises reacting the amlodipine with pyroglutamic acid in a solvent selected from ethyl acetate, methanol, ethanol, isopropanol, acetonitrile, hexane and isopropyl ether.



copyright KIPO 2004

Legal Status

Date of request for an examination (20020821)
Notification date of refusal decision (00000000)
Final disposal of an application (registration)
Date of final disposal of an application (20050107)
Patent registration number (1004676690000)

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.⁷
C07D 211/90

(11) 공개번호 10-2004-0017380
(43) 공개일자 2004년02월27일

(21) 출원번호 10-2002-0049422
(22) 출원일자 2002년08월21일

(71) 출원인 씨제이 주식회사
서울특별시 중구 남대문로5가 500번지

(72) 발명자 윤용식
경기도용인시수지읍풍덕천리664풍림아파트107동805호

조성환
경기도수원시팔달구영통동989-2현대아파트721동602호

박충실
경기도이천시마장면오천리하이츠빌라D동203호

김윤철
서울특별시은평구불광3동368-2202호

임동권
경기도성남시분당구구미동까치마을201동1804호

정성학
서울특별시강남구개포1동주공아파트47동402호

이성학
경기도용인시수지읍700-1현대아파트103동1004호

강현석
서울특별시서초구서초1동서초현대아파트102동1307호

박경미
서울특별시동작구흑석동한강현대아파트110동506호

정윤택
서울특별시영등포구도림동한라아파트102동902호

김영훈
서울특별시영등포구영등포1동대우아파트103동902호

연규정
경기도용인시구성읍마북리524-8연원마을삼호벽산아파트126동801호

채명운
경기도성남시분당구수내동(푸른마을)쌍용아파트603동402호

진해탁
경기도용인시김량장동4-2현대아파트105동1406호

서혜란
경기도이천시마장면덕평1리

이광혁
경기도성남시분당구야탑동목련마을화성빌리지702동402호

이혁구
경기도용인시마평동라이프아파트101동902호

(74) 대리인

이영필
이태호
오국진

원시 권유 : 없음

(54) 암로디핀의 유기산염

요약

본 발명은 물리화학적 성질이 우수한 암로디핀의 신규 유기산염, 그의 제조방법 및 그를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

백인어

암로디핀, 유기산염

명세서

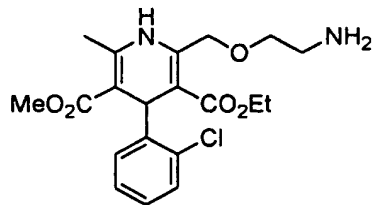
발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 하기 화학식1의 암로디핀(2-[(2-아미노에톡시)메틸]-4-(2-클로로페닐)-1,4-디하이드로-6-메틸-3,5-피리딘디카르복실산 3-에틸 5-메틸 에스테르)의 신규 유기산염, 그 제조방법 및 그를 유효성분으로 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

화학식 1



암로디핀은 칼슘통로 차단효과를 갖는 고혈압 치료제로서, 약제학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 비독성 산부가 염을 형성하는 산으로부터 형성된 염 형태, 예를 들어 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 인산염, 아세테이트, 말리에이트, 푸마레이트, 락테이트, 타르트레이트, 시트레이트 및 글루코네이트 등의 염형태로 사용될 수 있다고 개시된 바 있

다(유럽특허공개 제89,167호). 또한, 미국특허 제6,291,490호는 S-(-)-암로디핀을 개시하고 있으며, S-(-)-암로디핀이 라세믹 혼합물 형태인 암로디핀의 부작용 가능성을 피할 수 있다고 개시하고 있다.

또한, 미국특허 제4,879,303호 및 대한민국 특허공개 제1989-3375호는 암로디핀 베실레이트염을 개시한 바 있으며, 암로디핀 베실레이트염이 염산염, 아세테이트염, 메실레이트염 등에 비해 (1) 우수한 용해도, (2) 우수한 안정성, (3) 비흡습성, 및 (4) 정제 제형으로의 가공성과 같은 물리화학적 기준을 충족한다고 개시하고 있다.

그러나, 현재 상용화되고 있는 암로디핀 베실레이트는 pH 1~7.4에서의 용해도가 비교적 낮기 때문에, 생체이용율을 높이고 주사 제형으로의 사용을 위해서는 보다 우수한 용해도를 가진 대체염을 발굴할 필요가 요구되고 있었다. 또한, 암로디핀 베실레이트는 빛에 대한 안정성이 매우 취약하여 많은 분해산물이 발견된다는 문제점이 있었다.

또한, 암로디핀 베실레이트의 제조 공정에서 사용되는 벤젠술포산은 부식성이고, 유해한 물질로서 공업적으로 사용하기에 불리한 측면이 있으며, 흡습성이 매우 높은 산이기 때문에 수송이나 운반, 사용 중에 특별한 안전관리가 중요하고, 약 90%의 산과 약 10%의 물을 포함하는 습하고 달라붙는 성상으로 사용되는 단점이 있다 (국제특허 공개 제WO1999/52873호). 또한, 이러한 문제점을 극복하기 위하여 암모늄염 형태의 벤젠술포산을 사용할 지라도, 암로디핀 베실레이트 제조공정에서 독성 기체 암모니아의 발생을 동반하기 때문에 추가적으로 이를 흡수하고 불활성화시키는 공정이 필요하다고 기재하고 있다 (국제특허 공개 제WO1999/52873호).

발명의 미숙과자 하는 기술적 과제

이에, 본 발명자들은 상기한 문제점을 해결할 수 있는 신규한 암로디핀 염을 개발하고자 연구를 거듭한 결과, 암로디핀의 피로글루탐산염(pyroglutamic acid salt)이 우수한 물리화학적 성질 (용해도, 비흡습성, 안정성, 광안정성, 가공성)을 가질 뿐 아니라, 암로디핀의 피로글루탐산염 제조 시 사용되는 피로글루탐산이 벤젠술포산에 비하여 부식성이 없으면서도 매우 독성이 적은 산으로 공업적으로 유용하다는 것을 발견하여 본 발명을 완성하게 되었다.

따라서, 본 발명의 목적은 암로디핀의 피로글루탐산염을 제공하는 것이다.

또한, 본 발명의 목적은 상기 암로디핀의 피로글루탐산염의 제조방법을 제공하는 것을 포함한다.

또한, 본 발명의 목적은 상기 암로디핀의 피로글루탐산염을 유효성분으로 함유하는 약제학적 조성물을 제공하는 것을 포함한다.

발명의 구성 및 작용

상기한 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 암로디핀의 피로글루탐산염을 제공하며, 바람직하게는 (S)-(-)-피로글루탐산염 또는 (R)-(+)-피로글루탐산염 형태의 암로디핀 피로글루탐산염을 제공하며, 더욱 바람직하게는 결정형 형태의 암로디핀의 피로글루탐산염을 제공한다.

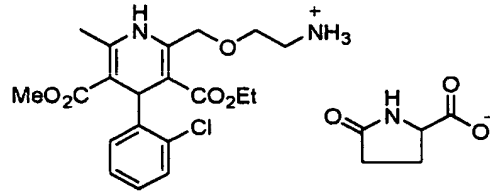
또한, 본 발명은 불활성 용매중에서 암로디핀과 피로글루탐산, 바람직하게는 (S)-(-)-피로글루탐산 또는 (R)-(+)-피로글루탐산을 반응시키는 단계를 포함하는 암로디핀의 피로글루탐산염의 제조방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 치료학적으로 유효한 양의 암로디핀의 피로글루탐산염 및 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 허혈성 심장질환 또는 고혈압 치료용 약제학적 조성물을 제공하며, 바람직하게는 정제 또는 캡슐제 형태의 약제학적 조성물 및 액제 또는 주사제의 형태의 약제학적 조성물을 제공한다.

이하, 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.

본 발명은 하기 화학식 2의 암로디핀의 피로글루탐산염(amlodipine pyroglutamic acid salt)에 관한 것이다.

화학식 2



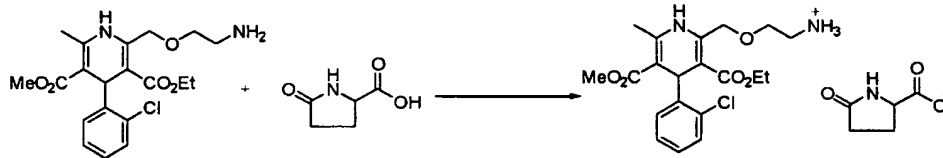
본 발명에 따른 암로디핀 피로글루탐산염은 시판되고 있는 암로디핀 베실레이트에 비하여 동등 이상의 비흡습성, 제제가공성, 화학적 안정성을 보이며 특히, 중류수 및 각종 pH 조건에서 최소 약 200배 이상의 용해도를 나타내므로, 본 발명의 암로디핀 피로글루탐산염은 액제, 주사제 등의 제형화에 있어서 매우 유리할 뿐 아니라 인체 투여시 인체 내에서 침전되는 것이 방지되어, 생체이용율을 증가시킬 것으로 기대된다. 또한, 빛에 대한 안정도가 기존에 공지된 다른 유기산의 경우 보다 현저히 향상된 특성을 가져, 고혈압 치료제로써의 장기 복용에 따른 보관상의 안정성을 기대할 수 있다.

본 발명의 암로디핀의 피로글루탐산염에 함유되는 피로글루탐산은 라세믹 화합물 또는 광학적 순수물질일 수 있으며, 이중 광학적 순수물질 즉, (S)-(-)-피로글루탐산 또는 (R)-(+)-피로글루탐산의 형태가 더욱 바람직하다.

본 발명의 암로디핀의 피로글루탐산염은 결정형 또는 비결정형일 수 있으며, 결정형 형태의 암로디핀의 피로글루탐산염이 더욱 바람직하다.

본 발명은 상기 암로디핀의 피로글루탐산염의 제조방법을 포함한다. 즉, 본 발명은 불활성 용매중에서 암로디핀과 피로글루탐산을 반응시키는 단계를 포함하는 암로디핀의 피로글루탐산염의 제조방법을 포함한다. 이를 반응식으로 나타내면, 다음 반응식 1과 같다.

반응식 1



반응물로 사용되는 상기 피로글루탐산은 라세믹 화합물 또는 광학적 순수물질일 수 있으며, 이중 광학적으로 순수한 물질 즉, (S)-(-)-피로글루탐산 또는 (R)-(+)-피로글루탐산을 사용하는 것이 바람직하다.

본 발명에 따른 제조방법에 사용되는 피로글루탐산은 백색의 고체로 피롤산, 글루타민산, 글루탐산, 글루탐산 락탐, 5-옥소-2-피롤리딘카르복실산, 5-옥소 프롤린, 2-피롤리돈-5-카르복실산, α-아미노 글루타르산 락탐으로 명명하는 아미노산의 일종이다. 피로글루탐산은 야채, 과일, 유제품과 육류제품에서 흔히 발견되는 아미노산의 일종이며, 인간의 뇌속이나 뇌척수액과 혈액 속에서도 발견되며 경구섭취시 혈액과 뇌의 경계를 쉽게 통과하여 인지기능을 돕는다고 알려져 있으며 쥐의 실험에서 기억력과 학습력을 증진시킨다는 보고가 있는 인체독성이 거의 없는 산이다.

더욱이, 피로글루탐산은 공업적으로 취급이 용이할 뿐 아니라 경제적으로도 저렴하여 대량생산에 용이하게 사용할 수 있다.

본 발명의 제조방법에 사용가능한 불활성 용매에는 에틸 아세테이트, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 아세토니트릴, 헥산, 이소프로필 에테르 등이 있으며, 바람직하게는 에틸 아세테이트이다.

상기 불활성 용매중에서 암로디핀 1 당량에 대하여 피로글루탐산 1~2당량, 바람직하게는 1.02~1.2당량을 적가하여 반응시킬 수 있으며, -5℃~30℃, 바람직하게는 25℃의 반응온도에서 0.5~5 시간, 바람직하게는 1~2시간 동안

반응시킬 수 있다.

상기와 같은 본 발명의 제조방법에 의하여, 암로디핀의 피로글루탐산염을 90%이상의 높은 수율로 제조할 수 있다.

본 발명은 치료학적으로 유효한 양의 암로디핀의 피로글루탐산염 및 약제학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 허혈성 심장질환 또는 고혈압 치료용 약제학적 조성물을 포함한다.

본 발명의 조성물은 과립제, 산제, 액제, 정제, 캡셀제, 또는 건조시럽제 등의 경구용 제형 또는 주사제 등의 비경구용 제형으로 제제화할 수 있으나, 이러한 제형에 한정되는 것은 아니다. 바람직하게는 본 발명의 조성물은 정제 또는 캡셀제 형태이거나, 액제 또는 주사제의 형태일 수 있다.

본 발명의 조성물에서 사용되는 암로디핀 피로글루탐산염의 치료학적으로 유효한 양은 암로디핀으로서 1일 2-10mg의 범위일 수 있으며, 단위투여량 형태는 2.6-13.2mg의 범위로 암로디핀 피로글루탐산염을 함유할 수 있다.

본 발명의 조성물에서 사용되는 약제학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체로는 통상적인 부형제, 붕해제, 결합제, 활택제 등 중에서 1종 또는 2종 이상을 선택적으로 사용할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 조성물을 정제 또는 경질캡셀제 등의 고형제형으로 제조할 경우, 부형제로서 미결정 셀룰로오즈, 유당, 저치환도 히드록시셀룰로오즈 등이 사용될 수 있고, 붕해제로서 전분글리콜산 나트륨, 무수인산일수소 칼슘 등이 사용될 수 있다. 결합제로는 폴리비닐피롤리돈, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오즈, 히드록시프로필셀룰로오즈 등이 사용될 수 있고, 활택제로서는 스테아린산 마그네슘, 이산화규소, 탈크 등으로부터 선택하여 사용할 수 있다.

또한, 무수 이염기성 인산칼슘과 같은 정제에 광택을 제공하는 첨가제를 사용할 수 있으며, 수불용성 물질로 피복시킴으로써 공기 중의 수분이 정제내로 침투하는 것을 방지할 수 있다. 이때 피막기제는 분자구조가 치밀해야 하고, 수용액에 쉽게 용해되지 않는 것이 바람직하다. 이러한 피막기제로서 메타크릴산 코폴리머, 히드록시프로필메틸셀룰로오즈프탈레이트, 셀룰로오즈아세이트프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오즈아세이트트릭시네이트, 폴리비닐알코올 등의 고분자물질을 사용할 수 있다. 이들 고분자 물질은 단독, 또는 혼합하여 피복에 사용할 수 있다. 또한, 상기 피막은 당업계에서 통상적으로 피막기제에 첨가할 수 있는 첨가제, 예를 들면 가소제, 방부제, 착색제, 차광제등을 포함할 수 있다.

본 발명의 조성물은 멸균 수용액 등의 액제 및 주사제의 형태일 수 있으며, 필요시 10~40%의 프로필렌 글리콜, 및 용혈현상을 방지하는데 충분한 양(예 : 약 1%)의 염화나트륨을 함유할 수 있다.

이하 본 발명을 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

실시예

먼저 본 발명의 암로디핀 피로글루탐산염의 제조방법으로 제조된 암로디핀 피로글루탐산염의 여러 물성을 시험하였다. 먼저, 제형성을 알아보기 위하여, 정제, 캡셀제, 및 수용액제를 제조하였다. 또한, 흡습성, 용해도, 안정성, 및 광안정성 등의 물성을 암로디핀의 공지의 염과 비교하였다.

아래 참고 실시예는 당업자들이 개발한 암로디핀의 염과 물성을 비교하기 위하여 암로디핀의 공지의 염을 제조한 방법이다.

참고실시예 1: 암로디핀 베실레이트의 제조

대한민국 특허공보 제 87-809호의 실시예에 기재된 방법에 따라 암로디핀을 제조하였다. 또한, 대한민국 특허공보 제 95-7228의 실시예에 기재된 방법에 따라 암로디핀 베실레이트를 제조하였다.

참고실시예 2: 암로디핀 파라-톨루엔설포네이트의 제조

파라-톨루엔설포산 20g을 메탄올 100ml에 녹였다. 상기 참고 실시예 1에 따라 제조한 암로디핀 40g을 메탄올 500ml에 녹여서 적가한 후, 3시간 동안 23℃에서 교반하였다.

생성된 고체를 여과하여 메탄올과 노말-헥산 각각 100ml로 세척한 후 진공건조 하였다.

참고실시예 3: 암로디핀 염산염의 제조

진한 염산 12ml를 메탄올 100ml에 용해시켰다. 상기 참고실시에 1에서 제조한 암로디핀 54g을 메탄올 500ml에 녹여서 적가한 후, 3시간 동안 23℃에서 교반하였다.

생성된 고체를 여과하여 메탄올과 노말-헥산 각각 100ml로 세척한 후 진공건조 하였다.

실시예 1 : 암로디핀 (S)-(-)-피로글루탐산 염의 제조

암로디핀(10g, 0.025몰)을 에틸 아세테이트 100ml에 교반하여 용해하였다. 용액의 온도를 25℃로 조절한 후, (S)-(-)-피로글루탐산 (3.61g, 0.028몰)을 서서히 가했다. 반응 용액을 25℃에서 1시간 교반하여 침전을 생성시켰다. 생성된 고체를 감압 여과하고, 에틸 아세테이트 50ml로 세척하였다. 40℃에서 진공 건조하여 목적물 12.82g (수율: 95.3%)을 수득하였다.

얻어진 암로디핀 (S)-(-)-피로글루탐산염의 원소 분석결과 및 융점은 다음과 같다.

[표 1]

원소분석 (C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O ₈ Cl)	단위(%)
실측치	C : 55.1 H : 5.9 N : 7.9
이론치	C : 55.7 H : 5.8 N : 7.8

융점 : 183℃

실시예 2 : 암로디핀 (R)-(+)-피로글루탐산염의 제조

(S)-(-)-피로글루탐산 대신 (R)-(+)-피로글루탐산을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일하게 실시하여 암로디핀 (R)-(+)-피로글루탐산염 12.80g (수율: 95.1%)을 수득하였다.

얻어진 암로디핀 (R)-(+)-피로글루탐산염의 원소 분석결과 및 융점은 다음과 같다.

[표 2]

원소분석 (C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O ₈ Cl)	단위(%)
실측치	C : 55.2 H : 5.9 N : 7.8
이론치	C : 55.7 H : 5.8 N : 7.8

융점 : 180℃

실시예 3 : 암로디핀 피로글루탐산(라세믹체)염의 제조

(S)-(-)-피로글루탐산 대신 피로글루탐산(라세믹 화합물)을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일하게 실시하여, 암로디핀 피로글루탐산염 12.80g(수율: 95.2%)을 수득하였다.

얻어진 암로디핀 피로글루탐산염의 원소 분석결과 및 융점은 다음과 같다.

[표 3]

원소분석 (C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O ₈ Cl)	단위(%)
실측치	C : 55.0 H : 5.8 N : 7.9
이론치	C : 55.7 H : 5.8 N : 7.8

융점 : 183℃

실시예 4 : 암로디핀 피로글루탐산염을 포함하는 정제의 제조

다음 표 4에 나타낸 성분을 혼합하여, 암로디핀 (S)-(-)-피로글루탐산염을 포함하는 정제를 제조하였다.

[표 4]

성분	함량(1정 중)
암로디핀 (S)-(-)-피로글루탐산염	암로디핀으로서 5.0 mg 해당량
저치환도 히드록시프로필셀룰로오즈	65 mg
미결정 셀룰로오즈	120 mg
전분글리콜산 나트륨	4 mg
스테아린산 마그네슘	2 mg

상기 각 성분들을 혼합하고, 로울러 압축기(조운기계 제품)를 사용하여 압축 조립한 후 생성된 조립물을 타정기(ERW EKA제품)를 사용하여 타정하였다.

실시예 5 : 암로디핀의 피로글루탐산염을 포함하는 정제의 제조

다음 표 5에 나타낸 성분을 혼합하여, 암로디핀 (S)-(-)-피로글루탐산염을 포함하는 정제를 제조하였다.

[표 5]

성분	함량(1정 중)
암로디핀 (S)-(-)-피로글루탐산염	암로디핀으로서 5.0mg 해당량
유당	180mg
크로스포비돈	6mg
폴리비닐피롤리돈 K90	6mg
전분글리콜산 나트륨	4mg
스테아린산 마그네슘	2mg

유당, 크로스포비돈, 폴리비닐피롤리돈 K90을 혼합하고 유동층 조립법(SPIR A FLOW제 사용)에 의하여 타정용 혼합과립을 제조한 후, 나머지 성분을 혼합하고 타정기(ERWEKA제)를 사용하여 타정하였다.

실시예 6 : 암로디핀의 피로글루탐산염을 포함하는 캡셀제의 제조

다음 표 6에 나타난 성분을 혼합하여, 암로디핀 (S)-(-)-피로글루탐산염을 포함하는 캡셀제를 제조하였다.

[표 6]

성분	함량(1 캡셀중)
암로디핀 (S)-(-)-피로글루탐산염	암로디핀으로서 5.0mg 해당량
저치환도 히드록시프로필셀룰로오즈	65mg
미결정 셀룰로오즈	120mg
전분글리콜산 나트륨	4mg
스테아린산 마그네슘	2mg

상기 각 성분들을 혼합하고, 로울러 압축기(조운기계 제품)를 사용하여 압축 조립한 후 생성된 조립물을 캡셀 충전기(Bosche사 제품)를 사용하여, 경질 캡셀에 충전하였다.

실시예 7 : 암로디핀의 피로글루탐산염을 포함하는 캡셀제의 제조

다음 표 7에 나타난 성분을 혼합하여, 암로디핀의 (S)-(-)-피로글루탐산염을 포함하는 캡셀제를 제조하였다.

[표 7]

성분	함량(1 캡셀중)
암로디핀 (S)-(-)-피로글루탐산염	암로디핀으로서 5.0mg 해당량
유당	180mg
크로스포비돈	6mg
폴리비닐피롤리돈 K90	6mg
전분글리콜산 나트륨	4mg
스테아린산 마그네슘	2mg

유당, 크로스포비돈, 폴리비닐피롤리돈 K90을 혼합하고 유동층 조립법(SPIR A FLOW제 사용)에 의하여 혼합과립을 제조한 후, 나머지 성분을 혼합하고 캡셀 충전기(Bosche사 제품)를 사용하여, 경질 캡셀에 충전하였다.

실시예 8: 암로디핀 피로글루탐산염의 흡습성 시험

실시예 1에서 제조한 암로디핀 (S)-(-)-피로글루탐산염 및 참고실시예 1에서 제조한 암로디핀 베실레이트를 25℃에서 여러 가지 습도조건에서 함수량(K.F. 수분%)을 측정하였으며, 그 결과를 표 8에 나타내었다.

[표 8]

보관습도 (상대습도)		25%	60%	75%	90%
보관기간	초기	1주 후	1주 후	1주 후	1주 후
(S)-(-)-피로글루탐산염	0.3%	0.26%	0.3%	0.31%	0.32%

베실레이트	0.14%	0.10%	0.09%	0.15%	0.17%
-------	-------	-------	-------	-------	-------

상기 표 8에 나타난 바와 같이, 암로디핀 피로글루탐산염은 여러 습도 조건에서 암로디핀 베실레이트와 함께 초기수분의 변화가 거의 없음을 보여 주었다.

실시에 9: 암로디핀 피로글루탐산염의 용해도 시험

실시에 1에서 제조한 암로디핀 (S)-(-)-피로글루탐산염 및 참고실시에1에서 제조한 암로디핀 베실레이트를 37℃에서 다양한 용매 조건 하에서의 용해도를 측정하였으며, 그 결과를 하기 표 9에 나타내었다. 표 9에서 용해도는 암로디핀으로 환산한 용해도(mg/ml)이다.

[표 9]

용 매	사용 염		비 고
	피로글루탐산염 (mg/ml)	베실레이트 (mg/ml)	
증류수	500이상	2.00	이온강도 0.2 버퍼 37℃에서 용해
pH 3	400이상	3.25	
pH 4	400이상	3.15	
pH 6	400이상	3.19	
pH 7	200이상	1.59	
pH 8	200이상	1.39	

상기 표 9에 나타난 바와 같이, 증류수와 다양한 pH의 완충용액에서 암로디핀 피로글루탐산염의 용해도가 암로디핀 베실레이트의 용해도와 비교하여 약 200배 이상 현저히 높다는 것을 알 수 있었다. 따라서, 피로글루탐산염은 베실레이트염에 비하여 용해도 측면에서 현저히 우수한 특성을 가지고 있음을 알 수 있다.

실시에 10: 암로디핀 피로글루탐산염의 안정성 시험

1. 고체 상태에서의 암로디핀 피로글루탐산염의 화학적 안정성

실시에 1에서 제조한 암로디핀 (S)-(-)-피로글루탐산염 및 참고실시에1에서 제조한 암로디핀 베실레이트를 가지고, 60℃에서 가속시험을 실시하였으며, 그 결과를 표 10에 요약하였다.

[표 10]

보관기간 염	초 기	1 주	2 주	4 주
피로글루탐산염	99.6%	99.6%	99.5%	99.2%
베실레이트	99.6%	99.6%	99.4%	99.2%

HPLC 분석 조건은 다음과 같았다:

검출기: 자외선 흡광도(측정파장 237nm)

칼럼: 옥타데실 실리카젤 C18 (4.6mm x 150mm, 5 μ m)

이동상: 이수소화인산칼륨 모노베이직(0.03M) : 메탄올 = 4 : 6 (부피)

유속: 1.5 ml/분

표 10에 나타난 바와 같이, 암로디핀 피로글루탐산염은 암로디핀 베실레이트와 함께 60℃에서의 가속시험에서 함량 변화가 거의 없었다. 따라서, 암로디핀의 피로글루탐산염은 베실레이트염과 함께 온도에 의한 화학적 안정성이 우수함을 알 수 있었다.

2. 수용액 상태에서의 암로디핀 피로글루탐산염의 화학적 안정성

용액 상태의 안정성을 알아보기 위하여, 실시예 1에서 제조한 암로디핀 (S)-(-)-피로글루탐산염 및 참고실시예 1에서 제조한 암로디핀 베실레이트를 각각 증류수에 녹인 후, 25℃에서 차광하여 4주 동안 보관하여 함량의 변화를 관찰하였다. 함량 변화의 관찰은 상기 고체 상태에서의 안정성 시험에 사용한 조건으로 HPLC를 이용하였다.

차광 수용액에서의 안정성 시험 결과, 암로디핀 피로글루탐산염 및 암로디핀 베실레이트 모두 분해산물이 없었으며, 함량의 변화도 관찰할 수 없었다.

실시예 11: 암로디핀 피로글루탐산염의 광안정성 시험

본 실시예에서는 광안정성 시험을 위하여, 실시예 1에서 제조한 암로디핀 (S)-(-)-피로글루탐산염과 암로디핀 베실레이트 및 다른 알려진 대체염들을 25℃에서, 일광에 노출시킨 채로 4주간 보관하였다. 그 결과를 하기 표 11에 나타내었다.

[표 11]

	초기	25℃, 일광, 4주 보관
	함량 (HPLC)	함량(HPLC)
(S)-(-)-피로글루탐산 염	99.5%	98.5%
베실레이트	99.2%	82.5%
토실레이트	99.2%	72.0%
염산염	99.0%	60.5%

상기 표 11에 나타난 바와 같이, 암로디핀 베실레이트는 일광에 노출된 표면이 초기 백색에서 황색으로 변화하였다. 암로디핀 피로글루탐산염은 일광에 노출되었음에도 백색의 초기시료에서 변동이 없었다. 광안정성 측정을 위해 함량(HPLC)변화를 측정하였으며, HPLC 분석조건은 화학적 안정성 관찰 조건과 동일하였다. 고혈압 치료제는 장기 복용하는 제품이므로 광안정성이 매우 중요하며, 암로디핀 (S)-(-)-피로글루탐산염은 암로디핀 베실레이트보다 광안정성이 우수함을 알 수 있었다.

발명의 효과

본 발명의 암로디핀 피로글루탐산염은 우수한 물리화학적 성질(흡습성, 안정성, 용해도, 가공성)을 가지며, 특히 용해도 및 광안정성이 우수하여 환자 체내에서의 이동이 수월하고, 장기간 보관이 우수하다.

또한 염 제조시 사용되는 피로글루탐산은 부식성이 없고 유해하지 않아 공업적으로 유용하게 사용할 수 있는 장점이 있다.

(a7) 상기의 범위

청구항 1.

암로디핀의 피로글루탐산염.

청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 피로글루탐산은 (S)-(-)-피로글루탐산 또는 (R)-(+)- 피로글루탐산임을 특징으로 하는 암로디핀의 피로글루탐산염.

청구항 3.

제1항에 있어서, 결정형임을 특징으로 하는 암로디핀의 피로글루탐산염.

청구항 4.

제1항에 있어서, 광안정한 암로디핀의 피로글루탐산염.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ ~~FADED~~ TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ ~~LINES~~ OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.